KLINISCHE ERGEBNISSE DER PERORALEN DIABETESTHERAPIE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SPÄTVERSAGER

---

von

Asterios Mpliatis

aus Nigrita/Griechenland

1966

1966 № 138

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

KLINISCHE ERGEBNISSE

DER PERORALEN DIABETESTHERAPIE

UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG

DER SPÄTVERSAGER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG der DOKTORWÜRDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

zu ERLANGEN-NÜRNBERG

Vorgelegt von

Asterios Mpliatis

Nigrita / Griechenland

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan : Professor Dr. med. Dr. med. dent. Gerhard Steinhardt

Referent : Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung : 25. März 1966

Meinen Eltern

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535725_0058

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Literatur	1 - 12
Klinische Erfahrungen	12 - 18
Einstellungsmethode	18 - 22
Spätversager	22 - 30
Diskussion	30 - 35
Zusammenfassung	35 - 37
Literaturverzeichnis	38 - 42

Einleitung:

Die Zahlenangaben über die Spätversager unter der oralen Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten bei Diabetikern sind sehr unterschiedlich. Es steht jedoch seit den Untersuchungen von HEINSEN und HAGEN fest, daß Spätversager nach langdauernder Therapie mit SH-Derivaten auftreten können.

I. Literatur:

1956 fanden HEINSEN und HAGEN (20) an einem nicht ausgewählten Krankengut eine Erfolgsquote von 40% , das heißt, fast jeder zweite Zuckerkranke ist für die perorale Behandlung geeignet. 1957 schrieben BLOCH, LEHNHARDT und E. BERINGER (10) , daß 80 - 90% der Diabetesfälle, bei denen die Insulinproduktion noch erhalten ist, mit gutem Erfolg behandelt werden können, wobei ein Lebensalter über 40 Jahre (bisheriger Insulinbedarf nicht über 40 I.E. und Dauer der Insulinbehandlung nicht über 5 Jahre) sich besonders günstig auswirken.
G. MOHNIKE, H. ULRICH und E. JUTZI (36) machten bei 675 Diabetikern eine stationäre Nachkontrolle und fanden 10% stoffwechselbegründete Spätversager. Ein Teil der Fälle lag jedoch bei der Einstellung stoffwechselmäßig so ungünstig um als positiv gewertet zu werden.

Im gleichen Jahr berichten E.F. PFEIFFER, K. SCHÖFFLING und H. STEIGERWALD (46) , daß die Mehrzahl der sogenannten Spätversager fälschlicherweise und entgegen den Merkmalen der klinischen Eignung für SH-Derivate auf Tabletten umgestellt wurden. Sie fanden bei einer Dauerbehandlung und ambulanten Kontrolle von 758 Patienten, die bis zu 20 Monaten behandelt wurden, 54 Spätversager, meist nach 4 bis 6 Monaten. Das sind 7,1% der dauerbehandelten Fälle.

1958 schrieb HEINSEN (21) , wenn man die Diätsünder abzieht, bleibt trotzdem noch eine bestimmte Anzahl von Kranken übrig, bei denen tatsächlich ein echtes Nachlassen der Tablettenwirkung nach einigen Monaten zu beobachten ist, obwohl die Ersteinstellung auf die perorale Therapie gut gelang. Bei seiner letzten Überprüfung des Krankengutes lag der Anteil an Spätversagern bei etwa 10% der Fälle.

MOHNIKE und Mitarb. (36) kamen zu dem gleichen Resultat. Dabei konnten sie, ebenso wie PFEIFFER und Mitarb., beobachten, daß ein Nachlassen der Tablettenwirkung meist innerhalb weniger Monate nach der Umstellung aufzutreten pflegt. Nach dem 12. Behandlungsmonat fand HEINSEN keinen Fall von Spätversagern mehr. Eine Steigerung der Insulindosis nach Versagen der peroralen Therapie stellte er nur bei einem Fünftel der Patienten fest.

Der Autor ist völlig einer Meinung mit MOHNIKE, STÖTTER und PFEIFFER, daß man nach Versagen der SH-Therapie eine Insulintherapie anschließen könne und nicht, wie STRATMANN vorschlägt, eine SH-Insulinkombinationsbehandlung anwenden muß. Die gleiche Spätversagerquote von 10%, nach Ausschluß aller äußeren Faktoren, gab auch MELLINGHOFF (35) an. Gewöhnlich tritt das Versagen bereits nach einigen Monaten auf. Dabei handelt es sich vielfach um Fälle, deren Eignung von vornherein zweifelhaft war und die unter der Tablettentherapie keine voll befriedigende Stoffwechselkompensation erreicht hatten.
Nach STRATMANN (63) schwanken die Zahlen über die Häufigkeit der Spätversager zwischen 3% und 14% .
Er betont, daß mit diesen Zahlen in keiner Weise die perorale Behandlung mit SH-Derivaten diskreditiert werden kann und auch nicht soll. Es ist vielmehr zu unterstreichen, wie nötig eine ständige Beobachtung der mit Tabletten behandelten Patienten ist, da hauptsächlich Diätsünden als ursächliche Faktoren für das Spätversagen anzusehen sind.
H. MEHNERT, R. CAMERINI-DAWALOS und A. MARBLE (30) fanden bei 772 Patienten unter Dauerbehandlung von 1 bis 20 Monaten 4% Spätversager. Weitere 1,2% waren nach Meinung der Autoren ebenfalls Diätsünder.

S.E. STRAUZENBERG (66) behandelte peroral 1000 Diabetiker und fand 4,2% Spätversager. Nach Ansicht des Verfassers liegt die gereinigte Zahl für die Häufigkeit der Spätversager bei 5%, wobei das Lebensalter oder der Konstitutionstyp der Patienten keine Beziehung zu dieser Häufigkeit haben. Es fällt jedoch auf, daß sich bei Spätversagern keine frischen Fälle von Diabetes mellitus fanden. Eine Abhängigkeit dieser Spätresistenz von Konstitutionstyp, Alter, Dauer des Diabetes sowie Schweregrad vor der Einstellung und Höhe der Dauerdosis läßt sich, auch nach Meinung WELLERS (71) , nicht erkennen. Nach einer längeren Behandlungszeit fand er 7% Spätversager. Eine auffallende Erhöhung des Insulinbedarfs war nicht festzustellen. 1959 berichtete C.J. O'DONOVAN (43) von 5,1% Spätversagern unter 9168 tolbutamidbehandelten Diabetikern.

Eine andere Meinung vertritt 1961 A. BERINGER (2) . Bei den Diabetikern, die mit Carbutamid behandelt wurden, haben Blutzucker und Urinzuckerausscheidung im Laufe der Jahre einen allmählichen Anstieg erkennen lassen. Er stellte fest, daß bei dem ideal eingestellten Patienten eine Stoffwechselentgleisung innerhalb von 4 Jahren in 12% der Fälle in Erscheinung trat. Bei den mit zufriedenstellendem Erfolg verlaufenen

Fällen ergab sich im Verlauf von 4 Jahren bei 24% die Notwendigkeit, die Therapie infolge einer Stoffwechselentgleisung zu ändern. Die Aussicht auf den Erfolg einer länger andauernden oralen Diabetestherapie ist umso größer, je besser die Einstellung zu Beginn der Behandlung erfolgt. Arbeiten von STRAUZENBERG und Mitarb., OTTO-BENFELDT und OTTO, sowie DE LAWTER und Mitarb. hatten Anhaltspunkte dafür ergeben, daß zwischen Häufigkeit des Spätversagens und Güte der Einstellung Beziehungen bestehen. STRAUZENBERG und Mitarb. berichten z. B. , daß sie bei den optimal eingestellten Diabetikern nur 0,6% Spätversager sahen, während bei den mäßig eingestellten Kranken der Prozentsatz auf 7% stieg und bei den schlecht eingestellten Diabetikern 15% erreichte. Wie erwähnt, liegt die gereinigte Zahl für die Häufigkeit der Spätversager nach Ansicht der Verfasser bei 5%.

Die Erfahrungen von H. BIBERGEIL 1961 (7) über die Zahl der Spätversager mit SH-Derivaten zeigen, daß sie größer ist als in den ersten Jahren angenommen wurde. Während die Versagerquote 1957 / 58 , nach 1 bis 2-jähriger Anwendung, mit 0,5 bis 16% angegeben wurde, ist in letzter Zeit bei Langzeittherapie ein Anstieg bis zu 40% berichtet worden und erneut

auf die Möglichkeit eines generell nur vorübergehenden Effekts der SH-Derivate hingewiesen worden. K. HAMBSCH und W. OTTO (19) kamen zu dem Ergebnis, daß die Häufigkeit der Spätversager 2,6% unter 428 Patienten betrug. Z. HORN (22) hat 4 Jahre lang etwa 300 ausgewählte Diabetiker behandelt. Nur in wenigen Fällen hat er echte Spätversager beobachtet, die ohne nachweisbare Diätfehler oder sonstige erkennbare Komplikationen, wie Infektion, Operation, Gravidität, etc. gegen Carbutamid, bzw. Tolbutamid resistent geworden sind.

Auch F. LASCH (24) hat relativ selten solche Spätversager gesehen, wobei er allerdings auf die sehr gute Auswahl der Patienten für die SH-Therapie hinweist und dafür ständig beträchtliche Diätfehler oder neue aufgetretene Komplikationen des Diabetes als Ursache nachweisen konnte.

Nach den Berechnungen von K. SEIGE (56) liegt die Versagerquote mit 20,1% wesentlich höher als es früher vermutet wurde. Die rein klinischen Beobachtungen von SEIGE zeigten aber ebenfalls, daß eine derartige Stoffwechseldekompensation sehr oft auf eine unregelmäßige Diätführung zurückzuführen ist oder, daß die Tabletteneinnahme vergessen wurde.

Seit 1956 bis 1961 wurden von A. MARBLE und R.A. CAMERINI-DAVALOS (29) 2500 Patienten mit Tolbutamid während einer Dauer von 5 Jahren behandelt. Nach Abzug der Primärversager fanden sie 1961 etwa 20% Spätversager. Davon waren nur 3,6% echte Spätversager auf SH-Derivate, 3% waren Diätsünder, 5% versagten wegen ungenügender Selektion und 8% anhand schlechter Dosierung.

E.F. PFEIFFER (45) behauptet, daß ganz gleichmäßig etwa 8% der behandelten Fälle pro Jahr versagen. Eine Quote von 40% ist für diejenigen Fälle zu verzeichnen, die über 5 Jahre mit Tabletten behandelt worden sind. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch K. SCHÖFFLING, E.F. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT, K. FEDELIN und H. WILDBERGER (49) . Sie behaupten, daß die Zahl der Spätversager gegenüber den Erfahrungen der ersten Jahre angestiegen ist. Es kommt zur Zeit bei über 40% der mit SH-Derivaten behandelten Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt zum Spätversagen. Die Verfasser schliessen daraus auf eine grundsätzliche Begrenzung der Therapie, deren maximale Dauer auf etwa 12 bis 15 Jahre geschätzt wird. Es ist jedoch zu betonen, daß viele von diesen Patienten nach Maßgabe der Einstellungskriterien gar nicht auf Tabletten hätten eingestellt werden dürfen. K. SCHÖFFLING, H. DITSCHUNEIT und

PFEIFFER (51) fanden nach Abzug der Primärversager und derjenigen Patienten, bei denen die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte, bei 1218 Diabetikern etwa 8% pro Jahr und damit die überraschende Tatsache, daß schon bei mehr als 40% der über 5 Jahre behandelten Kranken die Therapie zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen 1955 und 1960 versagt hatte. H. MEHNERT (32) spricht von 5% bei Dauerbehandlung. Nach D. MÜLLER-PLETTENBERG (42) 3,6% ; nach H. MEHNERT, K. MAYER, H. LOHE, M. HESSE und I. FARAG (31) 3,8% ; nach K.Th. SCHRICKER (52) 2,8%. H. OTTO (44) schreibt, daß 90% der sthenisch - pyknisch-adipösen Gruppe heute, nach 5 bis 6 Jahren, noch immer mit SH-Derivaten gut einreguliert sind. A.B.M. SISON (57) fand bei 40 Patienten keinen Spätversager. Die in der Literatur angegebenen Prozentsätze von Spätversagern variieren nach Meinung von W. PRESSER, L. HORBACH und R. KAPS (48) zwischen 2,4% und 23%, wobei sich jedoch die meisten Angaben um 10% bewegen. W. PRESSER und Mitarb. sind völlig einer Meinung mit MOHNIKE, daß die Spätversagerquote viel geringer ist als manche Autoren annehmen. Die Zahl der echten Spätversager ist auch nach G. STÖTTER (59) verschieden. Sie wird bei strenger Diät mit 3% angegeben und liegt bei schlechter oder mäßiger

diätischer Führung bei 10% und mehr. J.M. STOWERS und P.D. BEWSHER (61) fanden bei ungefähr 300 Patienten mit Dauerbehandlung in einem Zeitraum von 5 Jahren einen Durchschnitt von 8% .

F.W. STRATMANN (65) berichtet, in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern, daß die Beobachtung des Spätversagens bei peroraler Diabetestherapie im Sinne einer Resistenzentwicklung gegen die SH-Derivate nach anfänglich guter Wirksamkeit heute als gesichert angesehen werden kann. Allerdings fügt er hinzu, daß es sich bei einem Teil der Spätversager eigentlich um Primärversager handelt, die überhaupt nicht mit SH-Derivaten hätten behandelt werden sollen.

R.S. WALKER und R. HANNAH (68) nennen die Zahl von etwa 13,4% als Spätversager.

1962 wird von H. BIBERGEIL (8) auf einen mit längerer Beobachtungsdauer feststellbaren Anstieg der Versagerquote hingewiesen. In neuer Zeit sind namentlich von DE LAWTER u.a., DUNCAN, NABARRO, SCHÖFFLING u.a., BRANDT u.a., ähnliche Beobachtungen gemacht worden. Es zeigte sich, daß noch nach Jahren neue Spätversager auftreten, und es wurde die Vermutung ausgesprochen, daß der Wirksamkeit der SH-Derivate in jedem Falle zeitliche Grenzen gesetzt sind. DE LAWTER u.a. kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem

Schluß, daß die Therapie nach jeweils 2 Jahren bei der Hälfte aller Behandelten versagen würde. SCHÖFFLING und Mitarb. ermittelten eine Versagerquote von 40% innerhalb von 5 Jahren. BIBERGEIL selbst fand, nach Ausschluß aller Primärversager, bei einer Nachuntersuchung von 276 Patienten, die vor durchschnittlich 4 1/2 Jahren auf SH-Derivate eingestellt worden waren, die überraschend hohe Zahl von 71% Spätversagern. BIBERGEIL weist weiter darauf hin, daß für diese hohe Zahl zweifellos neben dem Zeitfaktor und der mangelnden Diätdisziplin die Einstellungskriterien eine Rolle spielen. Nach E.F. PFEIFFER und H. DITSCHUNEIT ist die Tablettenbehandlung nicht die wahrscheinliche Ursache des Spätversagens. Ihre jährliche Spätversagerquote betrug 6% bis 11% . Als Mittelwert ergeben sich 8%, die zu jedem Zeitpunkt auftreten können. 1962 beobachteten R.A. CAMERINI-DAVALOS und A. MARBLE (11) bei 1965 Patienten 22% Spätversager. Im gleichen Jahr berichtete H. MEHNERT (33), daß bei insgesamt 14,2% die SH-Derivat-Therapie nach einem Zeitraum von mehr als 4 Wochen abgesetzt wurde. MEHNERT bezeichnete 3,8% davon als verschleierte Primärversager; 5,8% als Diätversager und 0,8% infolge von interkurrenten Infektionen. Lediglich 3,8% waren echte Spätversager. DE LAWTER und MOSS (15) fanden Werte von 1% monatlich. MOHNIKE (41) sah bei einer ersten

Auswertung nach etwa 13-monatiger Anwendung von SH-Derivaten folgende Versagerquote: Bei Frauen etwa 35%, bei Männern 53% . Im Jahre 1962 ergaben sich insgesamt 60% Versager. Wie alle anderen Untersucher (A. LENHARDT; HEINSEN und HAGEN; SEIDLER und STÖTTER; PFEIFFER, SCHÖFFLING und STEIGERWALD; STRATMANN; STRAUZENBERG und Mitarb.; MEHNERT, CAMERINI-DAVALOS und MARBLE; ULRICH und BIBERGEIL; SCHÖFFLING, PFEIFFER, DITSCHUNEIT, FEDELIN und WILDBERGER; PRESSER, HORBACH und KAPS; DE LAWTER; STOWERS und BEWSHER; PESTEL; MOHNIKE;) so sind auch wir der Meinung, daß unter den Spätversagern sich eine gewisse Gruppe versteckt, die eigentlich Primärversager sind, bei denen bei genauer Auswahl eine Dauertherapie mit SH-Derivaten nicht indiziert war. Ein Teil der Stoffwechseldekompensationen hätte sich vermeiden lassen, wenn strenger auf die Einstellungskriterien geachtet worden wäre, und die entsprechenden Patienten gleich auf Insulin eingestellt, bzw. die Insulintherapie fortgesetzt worden wäre. In einer zahlenmäßig unterschiedlich angegebenen Quote werden exogene Momente, sei es alimentärer Art, seien es Infektionen, als Ursache des Versagens auf Sulfonylharnstoff angeschuldigt. Vor allem sollten alimentäre Belastungen im Auge behalten werden, da erfahrungsgemäß insulinspritzende

Diabetiker exakter ihre Diät einhalten als solche, die nur Tabletten nehmen.
Die Literatur zeigt uns, daß die Frage der Spätversagerquote so alt wie die orale Tablettentherapie ist, und darüber recht unterschiedliche Ergebnisse und Schlußfolgerungen mitgeteilt worden sind.
Einerseits bedeutet die Einführung der oralen Antidiabetika in der Diabetesbehandlung einen großen Fortschritt, andererseits wissen wir, daß die Versuchung für den Arzt relativ groß ist, auch einen schlecht eingestellten Diabetes mellitus mit oralen Antidiabetika zu behandeln. Nachdem jedoch die Anwendung der oralen Antidiabetika und speziell bei uns die Therapie mit SH-Derivaten ihren festen Platz im Behandlungsschema des Diabetes mellitus eingenommen hat, wollen wir eine genaue Analyse unseres Krankenguts unter besonderer Berücksichtigung der Spätversager vornehmen.

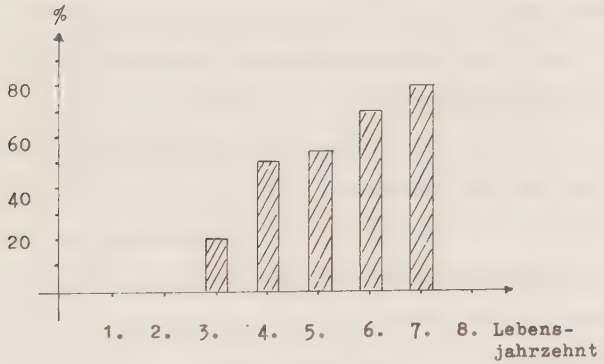
II. Klinische Erfahrungen:

1260 Zuckerkranke wurden in der Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen - Nürnberg mit Sulfonylharnstoffderivaten behandelt. Nach den klinischen Erfahrungen steht der Behandlungserfolg in Beziehung zum Manifestationsalter des Diabetes mellitus, der Dauer der Insulinbehandlung, dem bisherigen Insulin-

bedarf, sowie dem Konstitutionstyp und dem Körpergewicht.

a) Manifestationsalter:

Tritt die Zuckerkrankheit jenseits des 35. Lebensjahres auf, so steigen die Behandlungsaussichten auf über 75% an. (Tab. I)



Tab. I : Beziehung des Behandlungserfolges zum Lebensalter.

Mit besten Aussichten auf Dauererfolg lassen sich die neuerkrankten Altersdiabetiker mit peroralen Antidiabetika behandeln. So war innerhalb eines Zeitraumes von 1955 bis 1964 in 80% unter einer Dauerbehandlung die Stoffwechsellage noch ausreichend kompensiert.

15% versagten primär, bei 3% mußte die Behandlung wegen Nebenerscheinungen und anderen Ursachen abgebrochen werden, 2% waren Spätversager.

b) Dauer der Insulinbehandlung:

Mit zunehmender Dauer der Insulinbehandlung und zwar länger als 1 Jahr, verringert sich die Chance des Ansprechens auf eine perorale Therapie. In dieser Gruppe erhält nur knapp jeder fünfte Kranke heute noch mit Erfolg Sulfonylharnstoffderivate. Zu beachten ist, daß bei Altersdiabetikern mit schon länger bestehendem, aber noch nicht mit Insulin vorbehandeltem Diabetes mellitus die Erfolgsaussichten einer Dauerbehandlung mit peroralen Antidiabetika ungünstiger sind. Nur knapp 55% dieser Patienten sind heute, nach 9 bis 10 Jahren, noch mit Tabletten gut einreguliert; 45% brauchen Insulin.

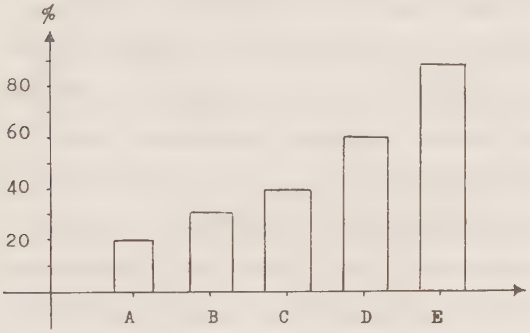
c) Bisheriger Fremdinsulinbedarf:

Die Aussichten auf eine erfolgreiche Behandlung sinken mit der Höhe des Fremdinsulinbedarfs. Bei einer Insulindosis bis zu 30 E sind noch gute Behandlungsergebnisse zu erwarten.

d) Konstitutionstyp und Körpergewicht:

Von den verschiedenen Diabetestypen zeigt die Gruppe der adipös-sthenischen Patienten mit Übergewicht eine besonders gute Einstellbarkeit mit Dauererfolg. Die

Abhängigkeit konstitutioneller Faktoren, bzw. die Beziehungen zwischen Konstitutionstyp und Einstellbarkeit mit Dauererfolg zeigt Tab. II.



Tab. II : Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Konstitutionstyp :

A. hyperthyreotischer Typ

B. leptosomer Typ

C. Hochwuchstyp

D. indifferenter Typ

E. adipöser Typ

Unterteilt man die neuerkrankten Altersdiabetiker in 5 Gruppen, wobei die B, D, E die wichtigsten sind, dann ergeben sich folgende Verhältnisse: Von den sthenisch-pyknisch-adipösen Patienten (E) sind heute

nach 10 Jahren, noch immer 90% mit Sulfonylharnstoffderivaten gut einreguliert. In dieser Gruppe, der die überwiegende Mehrzahl aller unserer gut eingestellten Diabetiker angehört, fand sich keine nennenswerte Häufung von Spätversagern. In der Gruppe der asthenisch-leptosom-mageren Patienten (B) haben wir nur 30% Dauererfolge mit der peroralen Therapie. Die Zahlen des indifferenten Typs (D) nähern sich denen der pyknisch-adipösen Gruppe. Es ist nicht so sehr der pyknisch-adipöse Diabetestyp, der sich durch seine gute Einstellbarkeit mit Dauererfolg gegenüber allen anderen Konstitutionsformen abhebt, sondern es ist vielmehr der leptosom-magere Typ, der sich durch seine schlechte Reaktion auf SH-Derivate von allen anderen Altersdiabetikern unterscheidet. Die Gruppen A und C sind, wie aus dem Schema zu sehen ist, nicht für eine erfolgreiche Tablettentherapie geeignet.
Aus der Tab. II geht ferner hervor, daß die erfolgreiche Dauertherapie weitgehend durch die Konstitution des Patienten bestimmt ist. Nur die sthenisch-pyknischen, im weiteren Sinne die adipösen älteren Diabetiker, haben einen typischen. stabilen Altersdiabetes mit guter Reaktion auf eine perorale Therapie. Bei den asthenisch-leptosomen älteren Patienten dagegen, das heißt, bei allen Mageren, ist die diabetische Stoffwechsellage labil, eine Insulinbehandlung meist

unumgänglich und nur in der Minderzahl der Fälle ist ein zufriedenstellender Erfolg mit SH-Derivaten zu erzielen. Man spricht deshalb bei diesen Patienten von einem atypischen Altersdiabetes.

Auf der Basis dieser konstitutionellen Unterschiede erklären sich zwanglos einige klinische Beobachtungen. Es gibt immer wieder Fälle von Altersdiabetes, die dem labilen juvenilen Typ entsprechen, und bei denen sich nicht einmal 8 oder 12 E Insulin durch SH-Derivate ersetzen lassen. Es handelt sich meist um asthenisch-magere Patienten, für die eine Indikation zur peroralen Therapie nicht gegeben ist. In gleicher Weise erklärt sich, daß die Erfolgsaussichten der oralen Therapie bei alten Patienten, jenseits des 70. Lebensjahres, wieder geringer werden. Sie werden deshalb ungünstiger, weil wir es in diesem Alter eben überwiegend mit mageren, asthenischen, leptosomen Menschen zu tun haben. Gelegentlich ist auch bei jugendlichen Diabetikern mit relativ stabiler Stoffwechsellage eine erfolgreiche Therapie mit SH-Derivaten möglich. Die Ergebnisse einer langfristigen Anwendung oraler Antidiabetika lassen sich nur dann einwandfrei interpretieren, wenn die konstitutionellen Merkmale berücksichtigt werden. Aus unseren Ergebnissen kommen wir zu der Schlußfolgerung, daß der neuerkrankte Altersdiabe-

tiker von sthenisch-pyknischem, bzw. adipösem Habitus eine absolute Indikation für die Behandlung mit SH-Derivaten darstellt. Eine auffällige Häufung von Spätversagern unter der Tablettentherapie ist bei dieser Krankheitsgruppe nicht feststellbar. Unter Berücksichtigung der angegebenen Kriterien ist eine Tablettentherapie immer dann angezeigt, wenn mit diätischer Behandlung allein keine ausreichende Stoffwechselkompensation erreicht werden kann und wenn nach Umstellung auf Tabletten, unter Beibehaltung der Diät, der Diabetes mellitus gut eingestellt ist.

III. Einstellungsmethode :

A. Diabetiker ohne Insulinvorbehandlung:

Bei frischen Fällen oder Diabetikern, die auf die alleinige diätische Behandlung nicht mehr ausreichend ansprechen, sollte bei Beachtung der Kontraindikationen in jedem Fall eine Einstellung mit SH-Derivaten versucht werden, weil bei ihnen die Gefahr einer bedrohlichen Stoffwechselentgleisung kaum besteht, wenn die verordnete Diät eingehalten wird. Diese Patientengruppe kann bei ausreichender Stoffwechselüberwachung auch unbedenklich ambulant versucht werden. Es gelingt bei diesen Zuckerkranken fast regelmäßig, besonders bei älteren Patienten des sthenischen Typs, eine Kompensation der Stoffwechsel-

lage mit Senkung des Blutzuckers und Verminderung des Harnzuckers bis zur Aglykosurie. Am ersten Behandlungstage verabreicht man maximal 1,0 bis 3,0g , je nach chemischer Zusammensetzung der SH-Derivate, zu oder nach den Mahlzeiten. Die Reduzierung der Dosis richtet sich nach der Reaktion von Blut- und Urinzucker. Wenn nach dem ersten Behandlungstag keine Beeinflussung des Blut- oder Urinzuckers eintritt, wird diese Dosis für etwa 5 Tage beibehalten. Zeigt sich eine Abnahme von Blut- und Urinzucker, so wird am folgenden Tag die Dosis um täglich 0,5g reduziert. Die Erhaltungsdosis beträgt im allgemeinen 1 bis 2 Tabletten pro Tag, d.h. 0,5 bis 1,0g SH-Derivat. Ist nach etwa 6 Tagen keine befriedigende Einstellung erreicht, so kann der Behandlungsversuch als erfolglos abgebrochen werden.

B. Umstellung von Insulin auf SH-Derivate:

Bei gegebener Indikation kann eine Umstellung auf SH-Derivate versucht werden. Da nicht vorausgesehen werden kann, ob mit Insulin behandelte Diabetiker auf SH-Derivate ansprechen, und diese Patienten unter Umständen innerhalb weniger Stunden in ein Praekoma oder Koma diabeticum kommen können, sollte eine höhere Tagesdosis von Insulin nicht abrupt oder ambulant abgesetzt, sondern stufenweise reduziert

werden. Während der Umstellungsperiode ist eine fortlaufende Kontrolle des Blut- und Harnzuckers erforderlich.

a) Diabetiker mit geringem Insulinbedarf:

Bei Patienten mit geringem Insulinbedarf (unter 30 IE pro die) kann die Insulindosis fast immer abrupt abgesetzt werden. Am ersten insulinfreien Tag werden 1,0 bis 3,0g SH-Derivate gegeben. Unter Kontrolle des Blutzuckers und der Harnzuckerausscheidung wird die Dosis allmählich auf die Erhaltungsdosis vermindert, die im allgemeinen 0,5 bis 1,0g SH-Derivat beträgt pro die . Unter vorheriger Auswahl des Krankenguts (Altersdiabetiker von sthenischem Typ, deren Zuckerkrankheit erst wenige Jahre besteht, und die bisher einen geringen Insulinbedarf haben) kann ein ambulanter Einstellungsversuch vorgenommen werden, wenn eine Überwachung des Stoffwechsels möglich ist.

b) Diabetiker mit mittlerem und hohem Insulinbedarf:

Diese Kranken sollten in der Regel nur stationär auf SH-Derivate umgestellt werden. Bei einem Insulinbedarf von weniger als 60 IE gibt man neben SH-Derivaten am ersten Tag der Behandlung etwa die Hälfte der bisherigen Insulindosis. Patienten, die mehr als 60 IE Insulin täglich benötigen, erhalten am ersten Tag noch

etwa 2/3 der bisherigen Insulinmenge. Bei günstigem Ansprechen auf SH-Derivate reduziert man an den folgenden Tagen die Insulindosis vorsichtig weiter. Auch bei dieser Gruppe beträgt die Erhaltungsdosis in der Mehrzahl der Fälle 0,5 bis 1,0g SH-Derivate täglich. Entwickelt sich innerhalb von 24 Stunden nach Absetzung des Insulins eine Ketose, bleiben im Verlauf der Behandlung die Blutzuckerwerte erhöht oder treten Komplikationen, Nebenwirkungen auf, so muß die SH-Therapie abgebrochen und auf Insulin umgestellt werden. Neben der stufenweisen Reduzierung des Insulins ist bei Patienten mit mittlerem Insulinbedarf auch ein abruptes Absetzen von Insulin möglich. Dieses Verfahren sollte jedoch ausschließlich der Klinik vorbehalten bleiben.

c) Dosierung:

Für die Dosierung von SH-Derivaten können folgende Angaben als Richtlinien gelten: Am ersten Tag 2,0 bis 3,0g SH-Derivat . Ab drittem Tag fortlaufende Reduzierung um jeweils 0,5g pro Tag, bis zur Erhaltungsdosis von 0,5 bis 1,0g . Nach einem anderen Schema wird die Behandlung mit 1,5g SH-Derivat begonnen, (1,0g morgens, 0,5g abends) und diese Dosis bis zur Erreichung des Stoffwechselgleichgewichtes beibehalten. Tritt Zuckerfreiheit und Normalisierung

des Blutzuckers ein, so kann eine Reduzierung der Dosis versucht werden. Bei einer Erhaltungsdosis von 0,5 bis 1,0g SH-Derivaten gelingt häufig eine Stoffwechselkompensation durch einmalige morgendliche Gabe. Beträgt die Erhaltungsdosis 1,5g , so empfiehlt es sich, am Morgen 2 Tabletten und vor dem Abendessen 1 Tablette zu verabreichen. Höhere Erhaltungsdosen als 1,5g bewirken im allgemeinen keine Wirkungssteigerung.

IV. Spätversager :

Die Angaben über die Spätversagerquote schwanken in der Literatur. Im allgemeinen ist jedoch keine besondere Zunahme der Spätversager zu verzeichnen. Wir stimmen der, von CREUTZFELDT und SÖLING vertretenen Auffassung bei,"daß die zunächst alarmierende Beobachtung über eine angebliche Häufung der Spätversager ihren Schrecken verloren hat" . Wir konnten, wie fast alle Untersucher, feststellen, daß nach unseren klinischen Beobachtungen eine derartige Stoffwechseldekompensation im Sinne eines Spätversagens fast immer andere Ursachen hatte und nicht auf das Versagen des peroralen Antidiabetikums zurückzuführen war. Die bei uns seit 1955 fortlaufend kontrollierten Diabetiker bilden ein ausgewähltes Kran-

kengut. Es enthielt keine Patienten, die für die SH-Therapie nicht geeignet waren. Verschleierte Primärversager, die erst zu einem späteren Zeitpunkt stoffwechselmäßig entgleisten, wurden somit vermieden. In allen unseren Fällen war eine Indikation für eine orale Therapie nach den Einstellungskriterien und den bekannten Richtlinien gegeben. Seit 1955 haben wir versucht, 1260 Diabetiker auf ein perorales Antidiabetikum einzustellen, bzw. umzustellen und damit den Stoffwechsel zu kompensieren. Die Ergebnisse zeigt Tab. III .

		Zahl d. Fälle	Primär-versager	Positive Fälle
Carbutamid	(Nadisan)	305	123	182
	(Invenol)	60	24	36
Tolbutamid	(Rastinon)	226	90	136
	(Artosin)	183	73	110
Chlorpropamid	(Diabinese)	155	53	102
Acetohexamid	(Dimelor)	85	25	60
Prüfsubstanzen	(BH 104)	132	44	88
	(D 935)	114	38	76
Summe :		1260	470=37,3%	790=62,7%

Tab. III : Resultate von Primärversagern und gut eingestellten, bzw. umgestellten Patienten mit SH-Derivaten .

Von 1260 Patienten waren 470 Zuckerkranke Primärversager, das sind 37,3% . Die Stoffwechsellage verschlechterte sich innerhalb der ersten 4 Wochen. Nach Abzug der Primärversager verblieben 790 Patienten, das sind 62,7% , die zunächst gut eingestellt, bzw. umgestellt waren und der Stoffwechsel optimal kompensiert wurde. Nach einer Behandlungszeit von 9 Jahren fanden wir, wie aus Tab. IV hervorgeht, daß von den 790 Diabetikern bis Ende 1964 noch 727 Patienten positiv waren, das sind 92% .

		Positive Ergeb. Ende 1964	Spätversager Ende 1964
Carbutamid	(Nadisan)	165	17
	(Invenol)	33	3
Tolbutamid	(Rastinon)	126	10
	(Artosin)	98	12
Chlorpropamid	(Diabinese)	92	10
Acetohexamid	(Dimelor)	57	3
Prüfsubstanzen	(BH 104)	84	4
	(D 935)	72	4
Summe :		727 = 92,0%	63 = 7,9%

Tab. IV : Spätversager nach langjähriger Therapie mit SH-Derivaten .

Bei 63 Diabetikern kam es zu einer Stoffwechselspätdekompensation. Somit betrug die Zahl an Spätversagern 7,9% , jedoch auf die Gesamtzahl bezogen 5,0% , bzw. 3,4% . Ähnliche Ergebnisse werden von mehreren Autoren angegeben (siehe Literatur) . Bei genauer Überprüfung dieser Gruppe fand man unter den Spätversagern eine gewisse Anzahl von Patienten, die, genau genommen, nicht als Spätversager bezeichnet werden können.

Die Tab. V zeigt, daß unter Berücksichtigung strenger Einstellungskriterien 8 Patienten, das sind 0,9% , gar nicht für eine orale Therapie geeignet waren. Die Tablettentherapie wurde gegen ärztlichen Rat auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten vorgenommen. Die Einstellung dieser Kranken war mäßig, die Kompensation des Stoffwechsels unzufriedenstellend.

Ursache des Spätversagens:	Zahl der Patienten:
1) Gegen ärztlichen Rat:	8 = 0,9%
2) Wegen Spätnebenwirkungen:	7 = 0,8%
3) Wegen Operationen:	5 = 0,7%
4) Echte Spätversager mit SH-Derivaten:	43 = 5,5%
Summe:	63 = 7,9%

Tab. V : Echte Spätversager bei den positiven Fällen unter Sulfonylharnstofftherapie.

Bei weiteren 7 Diabetikern, das sind 0,8% , wurde die orale Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen, obwohl die Stoffwechselkompensation optimal war.
Das gleiche gilt für weitere Patienten, 0,7% , die während einer Operation auf Insulin eingestellt und anschließend nicht mehr auf Tabletten umgestellt wurden. Summiert man diese drei Gruppen, so ergibt sich eine Quote von 2,4%, die nicht zur Gruppe der Spätversager gerechnet werden dürfen. Auf Grund unserer, seit 1955 bis Ende 1964 fortlaufenden klinischen Beobachtungen beträgt die echte Spätversagerquote 5,5% . Bezieht man die Werte auf die Gesamtzahl, so ergeben sich 3,4% . Die meisten in der Literatur angegebenen Prozentsätze von Spätversagern variieren zwischen 2,6% und 12% (2, 10 , 19, 20, 21, 22, 24, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 42, 43, 44, 46, 48, 52, 59, 61, 63, 65, 66, 68, 71 u. a.) .
Eine Beziehung zwischen Geschlecht und günstiger Einstellung, bzw. Umstellung auf ein perorales Antidiabetikum, sowie Dauerbehandlung, konnten wir nicht feststellen. (Tab. VI)
Während viele Autoren früher (PFEIFFER, DITSCHUNEIT, SCHÖFFLING u. a.), und auch wir, noch glaubten, das Spätversagen sei als eine Erscheinung der ersten Jahre der oralen Therapie mit SH-Derivaten anzusehen, müssen wir, wie fast alle anderen Untersucher, diese Meinung jetzt nach langjähriger Erfahrung mit diesen Stoffen revidieren. Die Tab. VII zeigt, daß das Spätversagen zu jedem Zeitpunkt während der SH-Behandlung auftreten kann. Wir fanden, wie auch andere Autoren, (7, 8, 31, 45, 47, 49, 51 u. a.) noch nach Jahren neue Spätversager. In den letzten 3 Behandlungsjahren, d. h. 6 bis 9 Jahre nach Therapiebeginn, ist eine Zunahme der Spätversagerquote (Tab. VII) nachweisbar.

Tab. VI : Abhängigkeit der SH-Therapie vom Geschlecht .

		Primär-versager		Posit.Erg. Ende 1964		Spätver-sager		Ges. zahl
		Fr.	Mä.	Fr.	Mä.	Fr.	Mä.	
Carbutamid	(Nadisan)	61	62	87	86	9	8	313
	(Invenol)	11	13	14	20	2	1	61
Tolbutamid	(Rastinon)	47	43	60	66	6	4	262
	(Artosin)	35	38	56	44	5	7	185
Chlorpropamid	(Diabinese)	28	25	42	50	6	4	155
Acetohexamid	(Dimelor)	12	13	30	28	2	1	86
Prüfsubstanzen	(BH 104)	21	23	37	41	2	2	126
	(D 935)	21	17	34	32	2	2	108
Summe :		236	234	360	367	34	29	1260

Tab. VII : Auftreten der Spätversager mit SH-Derivaten .

Zeitabschnitt:	Zahl der Spätversager:
4 Monate bis 1 Jahr	3
1 bis 2 Jahre	4
2 bis 4 Jahre	11
4 bis 6 Jahre	17
6 bis 9 Jahre	28

Wie auch andere Verfasser (7, 49 u.a.) schließen wir auf eine zeitliche Begrenzung der erfolgreichen SH-Therapie, deren maximale Dauer auf etwa 12 bis 15 Jahre geschätzt wird. Diese Tatsache weist auf einen nur vorübergehenden Effekt infolge Stimulierung der B-Zellen des Pankreas mit anschließender Insuffizienz hin. Es ist deshalb erklärlich, daß die Stoffwechsellage der peroral behandelten Diabetiker zu irgendeinem Zeitpunkt dekompensieren muß. Bei einer Anzahl , für die orale Therapie gut geeigneter Diabetiker, die erst nach der Klinikentlassung spätversagten, spielt neben dem Zeitfaktor und den Einstellungskriterien eine mangelnde Diätdisziplin eine entscheidende Rolle. Diese Gruppe von Kranken, die als Diätsünder bekannt sind, versagten, weil sie die Tabletten nicht regelmäßig oder überhaupt nicht einnahmen und keine entsprechende Zuckerdiät einhielten. Bei der Wiederaufnahme ist unter strenger Diät fast immer eine optimale orale Einstellung, bzw. Umstellung gelungen. Diese Patientengruppe gehört nicht zu den echten Spätversagern.

Fast alle Untersucher, so auch wir, sind der Meinung, daß die Zahl der Spätversager viel geringer ist als manche Autoren annehmen. Man muß berücksichtigen, daß nach exakten Einstellungskriterien viele von diesen Patienten hätten gar nicht auf Tabletten eingestellt, bzw. umgestellt werden dürfen, d.h. , die klinische Eignung

war von vornherein zweifelhaft und unter der Tablettentherapie wurde kein befriedigendes Bild der Stoffwechselkompensation erreicht. Unter Berücksichtigung all dieser Kriterien fanden wir bis Ende 1964, also innerhalb von 9 Jahren, anhand der Beobachtungen bei 1260 Diabetikern:
37,3% Primärversager, 57,7% positive Fälle und 5,0% Spätversager (Tab.VIII), wobei man nur 3,4% als echte Spätversager bezeichnen kann (Tab. V).
Auf Grund dieser Tatsache stellten wir fest, daß an einem ausgesuchten Kollektiv von 1260 Patienten, bei denen eine Indikation für eine perorale Therapie nach den Einstellungskriterien und bekannten Richtlinien angezeigt war, nach einer Beobachtungsdauer von über 9 Jahren, sich eine Erfolgsquote von knapp über die Hälfte ergab, d.h., bei jedem zweiten peroral behandelten Diabetiker war noch bis Ende 1964 die Stoffwechsellage ausreichend kompensiert.

Tab. VIII : Resultate der peroralen Therapie mit SH-Derivaten .

		Prim.-vers.	Pos.Erg. Ende 1964	Spät-vers.	Ges.-zahl
Carbutamid	(Nadisan)	123	173	17	313
	(Invenol)	24	34	3	61
Tolbutamid	(Rastinon)	90	126	10	226
	(Artosin)	73	100	12	185
Chlorpropamid	(Diabinese)	53	92	10	155
Acetohexamid	(Dimelor)	25	58	3	86
Prüfsubstanzen	(BH 104)	44	78	4	126
	(D 935)	38	66	4	108
Summe :		470	727	63	1260
		37,3%	57,7%	5,0% bzw.3,4%	

V. Diskussion :

Bei 20 Diabetikern führten wir eine Kombinationstherapie mit SH-Derivaten und Insulin durch. Wir sind mit HEINSEN, MOHNIKE, STÖTTER, PFEIFFER, DITSCHUNEIT, SCHÖFFLING, LASCH u.a. einer Meinung, nach Versagen der peroralen Therapie auf Insulin allein zurückzugehen, und nicht wie STRATMAN eine SH-Derivat-Insulin-Kombinationsbehandlung zu empfehlen. Wie schon seit längerer Zeit be-

kannt (41), entfalten die SH-Derivate keinen kurativen Effekt auf den Diabetes mellitus. Dies zeigen unsere Langzeitkontrollen sowie die Ergebnisse anderer Autoren. Die mit der Dauer der Erkrankung zunehmende Verschlechterung des Inselapparates, d.h., der Übergang von der inkompletten in die komplette Pankreasinsuffizienz wird auch durch die SH-Therapie nicht verhindert (45). Die Frage, ob die ständige Stimulierung der B-Zellen der Langerhans'schen Inseln durch SH-Derivate in längerer oder kürzerer Zeit zur Erschöpfung des Pankreas führt, ist noch nicht völlig geklärt (41). Bei den unter Insulin und SH-Derivaten aufgetretenen Spätversagern nahm der Insulinbedarf bei beiden Gruppen in gleicher Höhe zu. Somit beeinflussen die peroralen Antidiabetika das Inselsystem nicht stärker als exogenes Insulin (45). Dies besagt, daß das Spätversagen nicht wegen der SH-Derivattherapie, sondern als Folge der zunehmenden Verschlechterung der Zuckerkrankheit anzusehen ist. Nach MOHNIKE handelt es sich vielmehr um eine Metamorphose des Diabetestyps, wobei ein Gegenregulationstyp allmählich in einen echten Insulinmangeldiabetes übergeht. Übereinstimmend mit anderen Untersuchern (21, 41, 45, 47, 48, 65, 71, u.a.) kommen wir zu dem Ergebnis, daß die Therapie mit SH-Derivaten innerhalb von 10 Jahren nicht zu einer Erschöpfung des

Inselorgans führt. Wir beobachteten nur in sehr seltenen Fällen ein Ansteigen des Insulinbedarfs gegenüber der Vorperiode. Im einzelnen mag hinzukommen, daß nach Spätversagen der oralen Therapie, über einen längeren Zeitraum der Stoffwechsel dekompensiert war, bevor eine klinische Nachkontrolle erfolgte, und so der Insulinbedarf vergrößert war. Im allgemeinen zeigt mit der Dauer der Zuckerkrankheit der Diabetes mellitus eine Progredienz und damit kommt es zu einem höheren Insulinbedarf. Wir müssen aus diesen Beobachtungen schließen, daß nach einer Behandlungsdauer von etwa 15 Jahren die Stoffwechsellage bei einem Großteil der Diabetiker nicht mehr mit SH-Derivaten ausreichend kompensiert sein wird (45, 49). Berücksichtigt man die von der JOSLIN-Klinik vorgelegten Daten über die mittlere Lebenserwartung des Altersdiabetikers nach Manifestation seiner Krankheit, so verliert der Nachweis einer zeitlich begrenzten Anwendbarkeit der SH-Derivate an klinischer Bedeutung. Bei einer Lebenserwartung von durchschnittlich 12,5 Jahren dürfte bei den meisten Altersdiabetikern praktisch bis ans Lebensende eine Therapie mit einem peroralen Antidiabetikum möglich sein. Aus grundsätzlichen Überlegungen scheint uns, ebenso wie PFEIFFER, CREUTZFELDT u.a., die Suche nach stärker wirksamen

SH-Präparaten keine Lösung des Problems zu bringen .
Schließlich zeigten unsere klinisch-analytischen Untersuchungen, daß unter der peroralen Therapie weder bei lebergesunden Diabetikern noch bei solchen mit einem leichten Leberschaden (Hepatopathien diabetischer oder anderer Genese) selbst bei hoher Dosierung bzw. unter Dauermedikation eine Verschlechterung der Leberfunktion gefunden wurde. Die Nierenfunktion wurde durch Sulfonylharnstoff nicht beeinträchtigt. Für eine Nierenschädigung fand sich kein Anhalt. Fortlaufende Kontrollen des Blutbildes, sowie Stichprüfungen des Knochenmarks ergaben keine pathologischen Veränderungen. Bei schon vor der SH-Derivattherapie bestehender mäßiger Schädigung des hämopoetischen Systems zeigte sich keine Verschlechterung der Befunde. Bei einigen Beobachtungen WELLERS wurde festgestellt (71), daß bei der Spätresistenz der STAUB-TRAUGOTTsche Versuch ebenfalls keine Verschlechterung ergab, verglichen mit den Ergebnissen vor der Ein- bzw. Umstellung und bei insulinbehandelten Diabetikern mit etwa gleichem Alter und Ausgangslage, sowie Dauer des Diabetes. Wir beobachteten nur eine geringe Abweichung von der Normalkurve.
Nach mehr als 8-jähriger Anwendung der SH-Derivate kann festgestellt werden, daß es auch unter einer

Langzeittherapie nur selten zu Nebenwirkungen kommt, die zum Absetzen der Tabletten zwingen. In seltenen Fällen wurden Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darm-Kanals in Form von Übelkeit, Druck- oder Völlegefühl und Appetitlosigkeit beobachtet. Die gastro-intestinalen Beschwerden treten meist bei hoher Dosierung auf und klingen im allgemeinen nach Reduzierung auf die Erhaltungsdosis ab. Überempfindlichkeit seitens der Haut fanden wir nur vereinzelt. Sie klingen nach Absetzen des peroralen Antidiabetikums rasch ab. Bei Kombination der SH-Derivate mit anderen Medikamenten wurden bisher keine Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet. Dagegen zeigte sich in einigen Fällen eine Inkompatibilität mit Alkohol. Störungen am Zentralnervensystem kamen nicht zur Beobachtung. Begleiterkrankungen, wie Infektionen oder Operationen erfordern nicht in jedem Falle eine Umstellung von SH-Derivaten auf Insulin. Allerdings ist eine besonders sorgfältige Kontrolle des Stoffwechsels notwendig, damit eine drohende Dekompensation rechtzeitig erkannt und durch Insulin abgefangen werden kann. Akute Stoffwechselentgleisungen machen die sofortige Anwendung von Insulin erforderlich. Spätkomplikationen des Diabetes mellitus sind keine absolute Kontraindikation für eine

SH-Derivattherapie, wenn der Stoffwechsel ausreichend kompensiert ist. Es empfiehlt sich jedoch, bei fortschreitenden und schweren Gefäßveränderungen (Nephropathia und Retinopathia diabetica) sowie bei diabetischer Extremitätengangrän auf Insulin einzustellen. SEIGE (56) berichtete unlängst, daß bei mit Sulfonylharnstoff behandelten Diabetikern häufiger eine Retinopathia vorkomme als unter der Kontrollgruppe. MOHNIKE, MEHNERT, MAYER, LOHE, HESSE, FARAG und auch wir konnten die Beobachtungen von SEIGE nicht bestätigen.

VI. Zusammenfassung:

Die statistische Auswertung unserer Beobachtungen über die orale Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten bei der Behandlung von 1260 Diabetikern hat ergeben, daß unter Berücksichtigung exakter Einstellungskriterien, die Zahl der echten Spätversager bei unserem Krankengut 3,4% beträgt und somit viel geringer ist als manche Autoren angeben.
Bei 1260 Diabetikern wurde versucht die Patienten auf SH-Derivate ein- bzw. umzustellen: 470 (37,3%) versagten primär; 727 (57,7%) waren bis Ende 1964 stoffwechselmäßig noch ausreichend kompensiert. 43 (3,4%) waren echte Spätversager, während bei 20 Pa-

tienten (1,6%) wegen Spätnebenwirkungen oder Operationen die perorale Therapie abgesetzt wurde.

Für die perorale Therapie waren vor allem geeignet: Frische Fälle von Altersdiabetes, jenseits des 35. Lebensjahres, mit adipöser Konstitution und geringem Insulinbedarf.

Die zeitliche Begrenzung der Anwendbarkeit oraler Antidiabetika dürfte maximal auf 15 Jahre geschätzt werden. Die SH-Derivate entfalten keinen kurativen Effekt auf das Pankreas. Die mit der Dauer der Erkrankung zunehmende Verschlechterung der Inselfunktion, d.h., der Übergang von der inkompletten, mit SH kontrollierbaren, in die komplette Inselinsuffizienz wird nicht verhindert.

Wir haben mit 3,0g Sulfonylharnstoff begonnen und reduzierten ab dem 2. Tage jeweils um 1 Tablette (0,5g) pro Tag bis die Erhaltungsdosis (0,5g bis 1,0g) erreicht war.

Beim Ansprechen auf SH-Derivate sind die Blutzuckerwerte ziemlich konstant. Hypoglykämische Zustände wurden selbst bei hoher Dosierung nicht beobachtet. KH-Belastungen (300 - 400 KH) führten zu keiner Verschlechterung der Stoffwechsellage. Bei Versagen der peroralen Pharmaka erübrigt sich eine Erhöhung der Dosis. Wir gaben bei derartigen Fällen Dosen bis zu 8g

SH-Derivate ohne Einfluß auf Blut- und Urinzucker.

Im allgemeinen steigt der Insulinbedarf nach Versagen der peroralen Therapie nur vorübergehend gegenüber der Vorperiode an.

Störungen, bzw. Unverträglichkeitserscheinungen seitens des Magen-Darm-Kanals wurden nur selten beobachtet. Allergische Erscheinungen traten nur vereinzelt auf. Hämatologische Komplikationen, sowie Nieren- Leber- und Gefäßschädigungen konnten wir unter SH-Derivaten nicht beobachten. Auf Grund klinischer Erfahrungen werden die Indikationen und Kontraindikationen für die Anwendung von SH-Derivaten besprochen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1) BARTELHEIMER, H.: Med. Klin. 56,44 p. 1888 (1961)

2) BERINGER, A.: Wien. Klin. Wschr. 73,20 p. 360 (1961)

3) BERINGER, A.: Wien. Med. Wschr. 112,14 p. 275 (1962)

4) BERINGER, A.: Wien. Z. inn. Med. 44,4 p. 191 (1963)

5) BERINGER, A. et THALER, H.: Medizinische 44,(1959)

6) BERTRAM, F., E. BENDTFELDT u. H. OTTO: Dtsch. Med. Wschr. 80,1455 (1955)

7) BIBERGEIL, H.: Med. Klin. 56,1791 (1961)

8) BIBERGEIL, H.: Z. ges. inn. Med. 17,9 p. 397 (1962)

9) BLOCH, I., R.P. KÖNIGSTEIN, P. LACKNER, A. LENHARDT u. G. MÄHR: Wien. Klin. Wschr. 74,94 (1962)

10) BLOCH, I., A. LENHARDT; BERINGER, E.: Wien. Klin. Wschr. 69,8 p. 144 (1957)

11) CAMERINI-DAVALOS, R.A. and A. MARBLE: JAMA 181,1 p. 1 (1962)

12) CAMERINI-DAVALOS, R. et al.: Diabetes 11, Suppl. p. 74-80 (1962)

13) CREUTZFELDT, W., L. DETERING u. O. WELTE: Dtsch. Med. Wschr. 82,1564 (1957)

14) CREUTZFELDT, W. u. H.-D. SÖLING: Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. N. F. 15,5 (1960)

15) DE LAWTER, D. E. and I. M. MOSS: JAMA 181,1 p. 156 (1962)

16) EDLEN, A.: Nordisk Medicin 58,44 p. 1659 (1957) Lit. Ber. 1957 S. 782

17) GÜLZOW, K. u. H. BIBERGEIL: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67,532 (1962)

18) HALLER, H., S.E. STRAUZENBERG: Perorale Diabetes Therapie, VEB Georg Thieme-Verlag, Leipzig (1959)

19) HAMBSCH, K. u. W. OTTO: Dtsch. Ges.-Wes. 16,32 p. 1474 (1961)

20) HEINSEN, H. A. u. H. HAGEN: Med. Klin. 51,1217 (1956)

21) HEINSEN, H. A.: Endokrinologie 36,(1958) No. 3/4 p. 229 , Lit. Ber. H. 10,S. 1047 (1958)

22) HORN, Z.: Wien. Med. Wschr. 111, No. 32/33 p. 535 (1961)

23) JANES, R. G. and J. M. SMITH: Diabetes 10,4 p. 312 (1961)

24) LASCH, F.: Kurse ärztl. Fortbildg. 4,302 (1961)

25) LENHARDT, A.: Wien. Klin. Wschr. 73,41 p. 698 (1961)

26) LENHARDT, A.: Wien. Klin. Wschr. 73,20 p. 359 (1961)

27) MAHA, G. E., R. KIRTLEY, M. A. ROOT et al.: Diabetes 11,2 p. 83 (1962)

28) MAHRHOFER, E. u. H. MEHNERT: Dtsch. Med. J. 14,22 p. 732-37 (1963)

29) MARBLE, A. u. R. A. CAMERINI-DAVALOS: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,p. 751 (1961)

30) MEHNERT, H., R. CAMERINI-DAVALOS u. A. MARBLE: JAMA 167,7 p. 818 (1958)

31) MEHNERT, H., K. MAYER, H. LOHE, M. HESSE u. I. FARAG: Méd. et Hyg. 19,p. 557 (1961)

32) MEHNERT, H.: Chemotherapia 2,5/6 p. 262-82 (1961)

33) MEHNERT, H.: Fortschr. d. Med. 80,1 p. 21 (1962)

34) MEHNERT, H.: Diabetes 11, (1962) Suppl., p. 80-84

35) MELLINGHOFF, C. H.: Ärztl. Praxis X,7 p. 141 u. p. 156 (1958)

36) MOHNIKE, G., H. ULRICH u. E. JUTZI: Dtsch. Med. Wschr. 82,1524 (1957)

37) MOHNIKE, G., H. ULRICH u. E. JUTZI: Klin. Wschr. 35,845 (1957)

38) MOHNIKE, G.: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 22,1/2 p. 36-55 (1962)

39) MOHNIKE, G.: Abhandl. d. Dtsch. Akademie d. Wissenschaften zu Berlin 3,5 (1962)

40) MOHNIKE, G.: Dtsch. Ges. inn. Med. 67,540 (1962)

41) MOHNIKE, G.: Pharmakotherapia 1,1 p. 253 (1963)

42) MÜLLER-PLETTENBERG, D.: Ärztl. Mitteilungen 46,8 p. 449 (1961)

43) O'DONOVAN, C. J.: Curr. Ther. Res. 1,69 (1959)

44) OTTO, H.: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,688 (1961)

45) PFEIFFER, E. F.: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,671 (1961)

46) PFEIFFER, E. F., K. SCHÖFFLING, H. STEIGERWALD, G. TRESER u. M. OTTO: Dtsch. Med. Wschr. 82,1528 (1957)

47) PFEIFFER, E. F. u. H. DITSCHUNEIT: Dtsch. Med. Wschr. 87,45 p. 2290-98 (1962)

48) PRESSER, W., L. HORBACH u. R. KAPS: Die Med. Welt (1961),32/33 : 1603

49) SCHÖFFLING, K., E. F. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT, K. FEDERLIN u. H. WILDBERGER: Med. Welt 16,827 (1961)

50) SCHÖFFLING, K., H. DITSCHUNEIT, E. F. PFEIFFER, K. FEDERLIN u. H. WILDBERGER: Zentralblatt 1961/227

51) SCHÖFFLING, K., H. DITSCHUNEIT u. E. F. PFEIFFER: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,748 (1961)

52) SCHRICKER, K. Th.: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,784 (1961)

53) SEIDLER, I. u. G. STÖTTER: 3. Kongr. int. Diabetes Fed. Düsseldorf 1958,399 ; Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 1959

54) SEIGE, K.: Vortr. a.d. Symp. über diabet. Angiopath., Karlsburg 1962; Verhandl. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Med. Klasse 1963

55) SEIGE, K., E. LUSCHNITZ, B. DIECKMANN, H. HARTMANN u. H. MATZKOWSKI: Ther. Umschau 18,484 (1961)

56) SEIGE, K.: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,753 (1961)

57) SISON, A. B. M.: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,781 (1961)

58) STEIGERWALDT, F.: Med. Mschr. 15,1 p. 14 (1961)

59) STÖTTER, G.: Münch. Med. Wschr. 103,16 p. 848 (1961)

60) STÖTTER, G.: Mkurse ärztl. Fortb. 12,12 (1962)

61) STOWERS, J. M. and P. D. BEWSHER: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,685 (1961)

62) STOWERS, J. M. a. P. D. BEWSHER: Lancet I,122 (1962)

63) STRATMANN, F. W.: Ärztl. Praxis X,2 p. 23 (1958) Lit. Ber. 1958, H. 2, S. 173

64) STRATMANN, F. W.: Die Medizinische 21,1014 (1959)

65) STRATMANN, F. W.: Med. Welt 6,280 (1961)

66) STRAUZENBERG, S. E.: Münch. Med. Wschr. 100,40 p. 1535 (1958) ; Lit. Ber. 1958, H. 10, S. 1050

67) ULRICH, H.: Med. Diss. Greifswald 1959

68) WALKER, R. S. and R. HANNAH: 4e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1,798 (1961)

69) WALKER, R. S. and R. HANNAH: Diabetes 10,4 p. 275 (1961)

70) VALLANCE-OWEN, J., G. F. JOPLIN a. R. FRASER: Lancet II,584 (1959)

71) WELLER, F.: Ztschr. inn. Med. 13,15 p. 564 (1958) Lit. Ber. 1958, H. 9, S.938

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. N. Henning
für die Übernahme des Referats
sowie Herrn Dr. med. K. Th. Schricker
für die freundliche Überlassung
des Themas zu danken.

Zum Schluß möchte ich mich vor allem
bei Herrn Dr. med. K. Th. Schricker
und auch bei Frau Dr. med. dent. R. Krämer
für die vorzügliche Unterstützung in
Rat und Tat herzlich bedanken.

L e b e n s l a u f .

1934 wurde ich am 26. Okt. als Sohn des Tabakbauern Dimitrios Mpliatis und seiner Ehefrau Chrysanthe in Nigrita / Griechenland geboren.

1940 Einschulung in die Volksschule Nigrita.

1946 Aufnahme in das Gymnasium von Nigrita.

1952 Erwerb des Reifezeugnisses und Verbringung des folgenden Jahres bei meiner Familie, die aus wirtschaftlichen Gründen meine Arbeitskraft nicht entbehren konnte.

1953 im Oktober Einschreibung an der Universität von Saloniki zum Studium der Altphilologie. Nach 3 Semestern Abbruch, da mich das Fach nicht befriedigte.

1955 Beginn des Medizinstudiums in Deutschland ab Mai an der Freien Universität Berlin.

1957 Fortsetzung des Studiums an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

1959 Erwerb des Physikums.

1964 im Januar Ablegen des Staatsexamens der Medizinischen Fakultät zu Erlangen-Nürnberg und Beginn wissenschaftlicher Studien über die perorale Diabetestherapie an der hiesigen Universitäts-Klinik für Innere Medizin zur Erlangung der Doktorwürde.
Vom 4.5. bis 30.6. Tätigkeit als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung der Nürnberger Unfallklinik Dr. Erler .
Ab 1.10.1964 bis 15.6.1965 Tätigkeit als Medizinalassistent in der Chirurgie des Waldkrankenhauses St. Marien / Erlangen.

1966 ab 1.Jan. habe ich eine Medizinalassistentenstelle der Erlanger Universitäts-Frauenklinik inne.

Während meiner Ausbildung bekam ich zum Teil auf Grund zahlreicher Fleißprüfungen geldliche Hilfen vom deutschen Staat, zum anderen arbeitete ich als Taxifahrer um mein Studium abschließen zu können.

Erlangen, 10. März 1966

Offsetdruck + Fotodruck
- J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -

Offsetdruck + Fotodruck

– J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 –